

PCT/JP2004/005767

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

22. 4. 2004

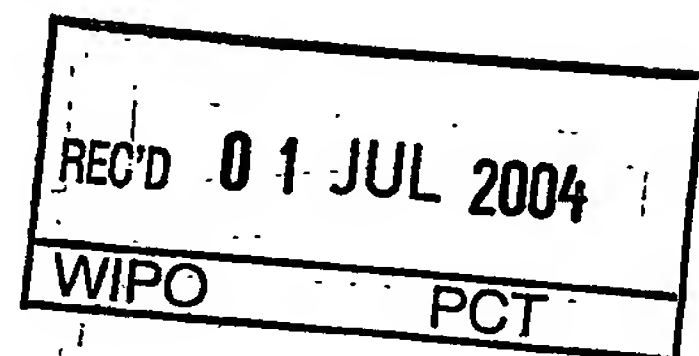
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 4月25日

出願番号
Application Number: 特願2003-121103
[ST. 10/C]: [JP2003-121103]

出願人
Applicant(s): 日本ケミファ株式会社

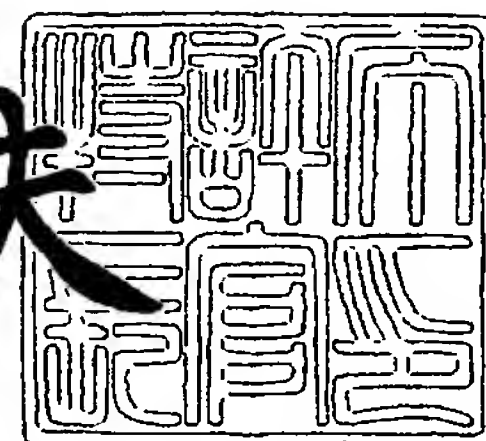


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月 2日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3047263

【書類名】 特許願

【整理番号】 NC0069

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県春日部市樋堀 2 9 9 - 1

 【氏名】 天童 温

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県三郷市彦成 4 - 1 - 6 - 5 0 5

 【氏名】 高橋 俊弘

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県柏市みどり台 2 - 2 3 - 2

 【氏名】 山川 富雄

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県越谷市南越谷 1 - 6 - 6 2

 【氏名】 岡井 一喜

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県佐倉市上志津 1 7 7 8 - 6 6

 【氏名】 二橋 進

【特許出願人】

 【識別番号】 000228590

 【住所又は居所】 東京都千代田区岩本町 2 丁目 2 番 3 号

 【氏名又は名称】 日本ケミファ株式会社

 【代表者】 山口 一城

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 057381

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸の塩

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の物性を有する (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ナトリウム塩の結晶。

D S C : 1 7 0 ~ 1 7 5 ° C に減量を伴う発熱ピーク

赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法) における特性吸収帯:

3 2 5 5, 2 9 5 0, 2 8 6 0, 1 6 7 0, 1 6 3 0, 1 5 5 0, 1 4 6 0, 1 4 3 5, 1 3 9 5, 1 3 6 5, 1 3 1 0, 1 2 6 0, 1 1 1 0, 8 9 0 c m⁻¹

【請求項 2】

下記の物性を有する (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 カリウム塩の結晶。

D S C : 1 7 7 ° C に減量を伴う発熱ピーク

赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法) における特性吸収帯:

3 2 7 0, 3 0 8 0, 2 9 5 0, 2 8 7 0, 1 6 8 0, 1 6 2 5, 1 5 6 0, 1 4 6 0, 1 3 8 0, 1 3 0 0, 1 2 4 0, 1 1 1 0, 8 9 5 c m⁻¹

【請求項 3】

下記の (1) ~ (6) の工程による (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ナトリウム又はカリウム塩の結晶の製造方法。

(1) (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のエステル体を加水分解反応に付し、(2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸を得る。

(2) 前記工程で得られたカルボン酸と有機アミンとを反応させ (2 S, 3 S)

— 3 — [[(1 S) — 1 — イソブトキシメチル — 3 — メチルブチル] カルバモイル] オキシラン — 2 — カルボン酸と有機アミンとの塩を得る。

(3) 前記工程で得られた塩に酸を加え、(2 S, 3 S) — 3 — [[(1 S) — 1 — イソブトキシメチル — 3 — メチルブチル] カルバモイル] オキシラン — 2 — カルボン酸を得る。

(4) 前記工程で得られたカルボン酸に脂肪族アルコール又はアセトンと水との混合溶媒中で、塩基性のナトリウム化合物又はカリウム化合物を反応させ、ナトリウム又はカリウム塩を得る。

(5) 前記工程で得られたナトリウム塩又はカリウム塩を脂肪族アルコールを用いて再結晶する。

(6) 前記工程で得られた再結晶品を減圧乾燥に付す。

【請求項 4】

下記の (1) ~ (4) の工程による (2 S, 3 S) — 3 — [[(1 S) — 1 — イソブトキシメチル — 3 — メチルブチル] カルバモイル] オキシラン — 2 — カルボン酸 ナトリウム又はカリウム塩の結晶の製造方法。

(1) (2 S, 3 S) — 3 — [[(1 S) — 1 — イソブトキシメチル — 3 — メチルブチル] カルバモイル] オキシラン — 2 — カルボン酸エステルに塩基性のナトリウム化合物又はカリウム化合物を作用させ (2 S, 3 S) — 3 — [[(1 S) — 1 — イソブトキシメチル — 3 — メチルブチル] カルバモイル] オキシラン — 2 — カルボン酸のナトリウム又はカリウム塩を得る。

(2) 前記工程で得られたナトリウム又はカリウム塩を用い、アセトンと水の混合溶媒から結晶を得る。

(3) 前記工程で得られたナトリウム塩又はカリウム塩の結晶を脂肪族アルコールを用いて再結晶する。

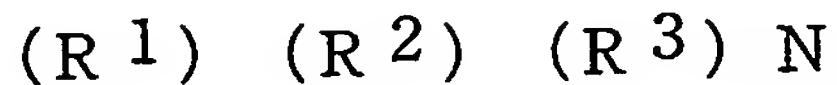
(4) 前記工程で得られた再結晶品を減圧乾燥に付す。

【請求項 5】

(2 S, 3 S) — 3 — [[(1 S) — 1 — イソブトキシメチル — 3 — メチルブチル] カルバモイル] オキシラン — 2 — カルボン酸と有機アミンとの塩。

【請求項 6】

(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸と次の一般式、



(式中、 R^1 は水素原子又は直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数 1 ~ 10 のアルキル基を表し、 R^2 は水素原子、直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、又はアラルキル基を表し、そして R^3 は置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、グアニジノ基、アミノ基、若しくはアラルキルアミノ基から選ばれる基若しくは原子を有していても良い直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数 1 ~ 10 のアルキル基を表すか、又は R^2 と R^3 が一緒になって、 R^2 及び R^3 が結合している窒素原子と共に 5 ~ 7 員環 (さらに環構成原子として別の窒素原子を有していても良い。) を形成していても良い。) で表される有機アミンとの塩。

【請求項 7】

(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸とピペラジン、アダマンタンアミン類、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、アルギニン、リジン、ベンザチン又はメグルミンから選ばれる有機アミンとの塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

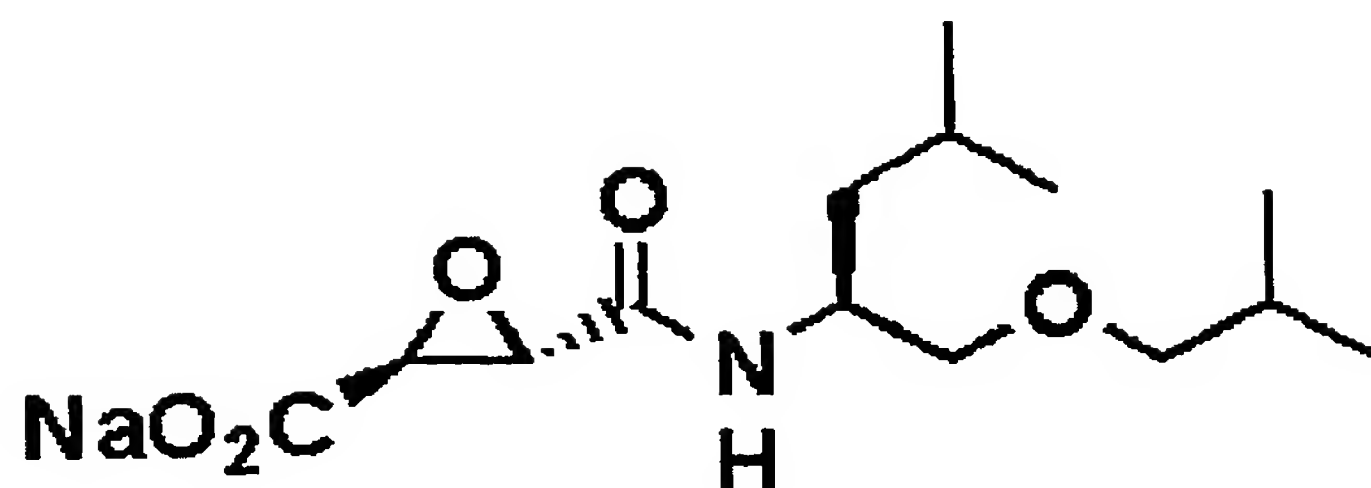
本発明は、(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸の塩に関する。

【0002】

【従来の技術】

次式、

【化1】

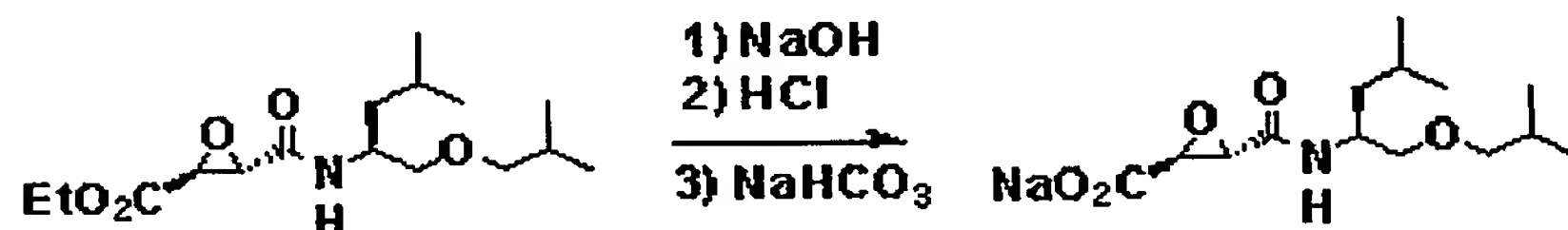


で表される (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ナトリウム塩 (以下、化合物 A と略す。) はカテプシン阻害作用を有し、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症の治療薬等として有用である。(特許文献 1 参照)

【0003】

ところで、特許文献 1 では、化合物 A を次の反応スキームで得ている。(特許文献 1 の実施例 48 参照)

【化2】



ここで化合物 A の精製法としては、上記反応スキームの出発原料であるエステル体の段階でのカラムクロマトグラフィの使用が一般的である。

【0004】

【特許文献 1】

国際公開第 99/11640 号パンフレット

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

非晶質状態の化合物 A は吸湿性が強く、熱安定性が悪いことから、製剤化における様々なトラブルが予想され、医薬品の原料としては扱いにくいものである。

そこで長期保存に耐え、熱安定性の良い結晶質の (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン

ー2ーカルボン酸塩を提供することが望まれている。

ところで結晶質の化合物Aを得る方法として、化合物Aのフリー体から化合物Aへの通常の塩化操作や再結晶法を用いた場合、濾過性の悪い細かな結晶が析出したり、場合により寒天状物が析出することがある。また化合物Aは吸湿性が強く、結晶を濾取する際、空気中の水分により結晶が非晶質状態に変化し、濾過性が低下するという問題がある。

一方、化合物Aを工業的規模で製造する際、カラムクロマトグラフィの使用は煩雑であり、より簡便な方法で、化合物Aを精製する方法を提供することも望まれている。

そこで化合物Aを工業的規模で製造する際に、化合物Aの遊離酸の精製が重要な課題となる。すなわち後述する有機アミン塩にした後、化合物Aの遊離酸を得ることは極めて簡便で工業的に有利な方法となる。また、化合物Aのエステル体を塩基性のナトリウム又はカリウム化合物で加水分解し、直接化合物Aのナトリウム塩またはカリウム塩に導くことは更に簡便且つ有利な方法となる。

従って本発明の目的は長期保存に耐え、熱安定性に優れた結晶質の(2S, 3S)ー3ー[[(1S)ー1ーイソブトキシメチルー3ーメチルブチル]カルバモイル]オキシランー2ーカルボン酸 ナトリウム又はカリウム塩を提供すること、並びに工業的に有利に且つ簡便に前記結晶を得る方法を提供すること及びその製造の際、使用される有機アミンとの塩を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明は下記の物性を有する(2S, 3S)ー3ー[[(1S)ー1ーイソブトキシメチルー3ーメチルブチル]カルバモイル]オキシランー2ーカルボン酸 ナトリウム塩の結晶に関する。

DSC: 170～175℃に減量を伴う発熱ピーク

赤外吸収スペクトル(臭化カリウム錠剤法)における特性吸収帯:

3255, 2950, 2860, 1670, 1630, 1550, 1460, 1435, 1395, 1365, 1310, 1260, 1110, 890 cm⁻¹

また本発明は下記の物性を有する (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソ
プトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン
酸 カリウム塩の結晶に関する。

D S C : 1 7 7 ° C に減量を伴う発熱ピーク

赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法) における特性吸収帯:

3 2 7 0, 3 0 8 0, 2 9 5 0, 2 8 7 0, 1 6 8 0, 1 6 2 5, 1 5 6 0, 1
4 6 0, 1 3 8 0, 1 3 0 0, 1 2 4 0, 1 1 1 0, 8 9 5 c m⁻¹

また本発明は下記の (1) ~ (6) の工程による (2 S, 3 S) - 3 - [[(1
S) - 1 - イソプトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン
- 2 - カルボン酸 ナトリウム又はカリウム塩の結晶の製造方法に関する。

(1) (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソプトキシメチル - 3 - メチ
ルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のエステル体を加水分解
反応に付し、(2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソプトキシメチル - 3
- メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸を得る。

(2) 前記工程で得られたカルボン酸と有機アミンとを反応させ (2 S, 3 S)
- 3 - [[(1 S) - 1 - イソプトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイ
ル] オキシラン - 2 - カルボン酸と有機アミンとの塩を得る。

(3) 前記工程で得られた塩に酸を加え、(2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) -
1 - イソプトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 -
カルボン酸を得る。

(4) 前記工程で得られたカルボン酸に脂肪族アルコール又はアセトンと水との
混合溶媒中で、塩基性のナトリウム化合物又はカリウム化合物を反応させ、ナト
リウム又はカリウム塩を得る。

(5) 前記工程で得られたナトリウム塩又はカリウム塩を脂肪族アルコールを用
いて再結晶する。

(6) 前記工程で得られた再結晶品を減圧乾燥に付す。

また本発明は下記の (1) ~ (4) の工程による (2 S, 3 S) - 3 - [[(1

S) -1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸 ナトリウム又はカリウム塩の結晶の製造方法に関する。

(1) (2S, 3S) -3- [[(1S) -1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸のエステル体に塩基性のナトリウム化合物又はカリウム化合物を作用させ (2S, 3S) -3- [[(1S) -1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸のナトリウム又はカリウム塩を得る。

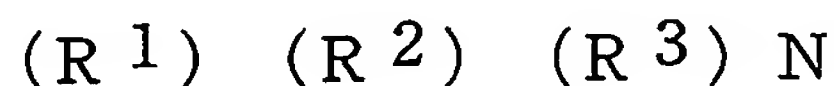
(2) 前記工程で得られたナトリウム又はカリウム塩を用い、アセトンと水の混合溶媒から結晶を得る。

(3) 前記工程で得られたナトリウム塩又はカリウム塩の結晶を脂肪族アルコールを用いて再結晶する。

(4) 前記工程で得られた再結晶品を減圧乾燥に付す。

また本発明は (2S, 3S) -3- [[(1S) -1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸と有機アミンとの塩に関する。

また本発明は (2S, 3S) -3- [[(1S) -1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸と次の一般式、



(式中、 R^1 は水素原子又は直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数 1 ~ 10 のアルキル基を表し、 R^2 は水素原子、直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、又はアラルキル基を表し、そして R^3 は置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、グアニジノ基、アミノ基、若しくはアラルキルアミノ基から選ばれる基若しくは原子を有していても良い直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数 1 ~ 10 のアルキル基を表すか、又は R^2 と R^3 が一緒になって、 R^2 及び R^3 が結合している窒素原子と共に 5 ~ 7 員環 (さらに環構成原子として別の窒素原子を有していても良い。) を形成して

いても良い。) で表される有機アミンとの塩に関する。

さらにまた本発明は (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸とピペラジン、アダマンタンアミン類、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、アルギニン、リジン、ベンザチン又はメグルミンから選ばれる有機アミンとの塩に関する。

【0007】

【発明の実施の形態】

以下、本発明をさらに詳細に説明する。

本発明の結晶質の (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 のナトリウム塩又はカリウム塩は以下のフローチャートに従い得ることができる。

<フローチャート>

方法1

エステル体 (A) → フリー体 (B) → 有機アミンとの塩 (C) → フリー体 (D)
→ Na 塩又は K 塩 (E) → 再結晶品 (F) → 即時乾燥による結晶 (G)
又は

方法2

エステル体 (A) → Na 塩又は K 塩 (E) → 再結晶品 (F) → 即時乾燥による結晶 (G) の取得

次に各工程について説明する。

<方法1>

①エステル体 (A) → フリー体 (B) の工程

(2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エステル (A) をメタノール、エタノール又はイソプロピルアルコール等の脂肪族アルコールと水の混合溶液中、水酸化カリウム又は水酸化ナトリウム等塩基の存在下、加水分解反応に付した

後、中和することにより (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (フリー体 (B)) が得られる。

ここで、原料の (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エステルとしては、脂肪族アルコールのエステル体、好ましくは炭素数が 1 ~ 6 の 1 級、2 級又は 3 級アルコール、さらに好ましくはエタノール、メタノール、n - プロピルアルコール、イソプロピルアルコールのエステル体が挙げられる。

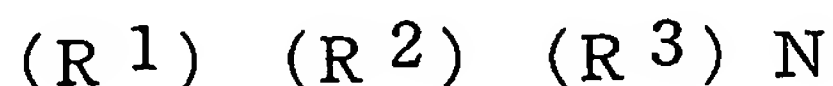
ここで出発原料であるエステル体は (2 S, 3 S) - 3 - アルコキシカルボニルオキシラン 2 - カルボン酸と (1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチルアミンを通常の縮合法 (DCC - HOSu 法、酸クロリド法、酸無水物法など) に従い合成したものを使用できる。

【 0 0 0 8 】

②フリー体 (B) → 有機アミンとの塩 (C) の工程

①で得られたフリー体 (B) をメタノール、エタノール、n - プロピルアルコール、イソプロピルアルコール等の脂肪族アルコール、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等の脂肪族エーテル、酢酸エチル等の脂肪族エステル、アセトン、エチルメチルケトン等の脂肪族ケトン若しくは水の単独、又はこれらの混合液中で、好ましくは引火性や毒性の観点から酢酸エチル、アセトン若しくは水の単独又はこれらの混合液中で、有機アミンと反応させることで、所望の有機アミンとの塩を得ることができる

ここで、有機アミンとしては、一般式



(式中、R¹ は水素原子又は直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数 1 ~ 10 のアルキル基を表し、R² は水素原子、直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、又はアラルキル基を表し、そして R³ は置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、グアニジノ基、アミノ基、

若しくはアラルキルアミノ基から選ばれる基若しくは原子を有していても良い直鎖状、分岐状若しくは環状（アダマンチル等の架橋環式炭化水素を含む。）の炭素数1～10のアルキル基を表すか、又はR²とR³が一緒になって、R²及びR³が結合している窒素原子と共に5～7員環（さらに環の途中で別の窒素原子で中断されていても良い。）を形成していても良い。）が挙げられ、経済性や毒性、更に結晶性を考慮しピペラジン、アダマンタンアミン類、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、アルギニン（好ましくはL体）、リジン（好ましくはD又はDL体）、ベンザチン又はメグルミンが好ましい。

なおD又はDL-リジン、ベンザチンやメグルミンおよびトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンの塩はそのまま医薬品として使用可能である。

【0009】

③有機アミンとの塩（C）→フリー体（D）の工程

②で得られた有機アミンとの塩（C）は常法に従い酸（塩酸等）で処理することで、高純度の（2S, 3S）-3-[[（1S）-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸（D）が得られる。このフリー体（D）は、エステル体（A）をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製後、加水分解して得られるフリー体やその金属塩で観察される分解物ピーク（9.8分）は観察されなかった。（実施例14参照）

【0010】

<ナトリウム塩の場合>

④フリー体（D）→Na塩（E）の工程

ナトリウムソースとして金属ナトリウム、ナトリウムメトキシド若しくはナトリウムエトキシド等のナトリウムアルコキシド、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム等のナトリウム炭酸塩又は有機カルボン酸ナトリウムを用い、フリー体（D）が溶ける有機溶媒又は含水の有機溶媒中でナトリウム塩化する。

ここで用いられる有機溶媒として引火性や毒性の観点からメタノール、エタノール又はアセトンと水の混合溶媒が好ましい。尚、水の含有度は1～5%の範囲が高収率をもたらす。

ここで得られた固形物は濾過性がよいので、通常の方法で濾取できる。

【0011】

⑤Na塩(E)→再結晶品(F)の工程

④で得られたナトリウム塩の固形物(E)を室温～60℃でメタノール等の脂肪族アルコールに溶解し、有機溶媒を加え結晶を析出させる。用いられる有機溶媒としては引火性や毒性の観点からメタノール、エタノールと酢酸エチルとの混合溶媒が好ましい。尚、混合比は酢酸エチルとアルコールの比が10対1から5対1の割合が高収率をもたらす。ここで得られた再結晶品(F)は濾過性がよいので、通常の方法で濾取できる。

【0012】

⑥再結晶品(F)→即時乾燥による結晶(G)の取得

⑤で得られた再結晶品(F)を窒素気流中濾取、即時乾燥することで収率良く下記の物性値を有する高純度で、結晶質の(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム塩(G)が得られる。

DSC条件(実施例15と同じ): 170～175℃に減量を伴う発熱ピーク
赤外吸収スペクトル(臭化カリウム錠剤法)における特性吸収帯:

3255, 2950, 2860, 1670, 1630, 1550, 1460, 1435, 1395, 1365, 1310, 1260, 1110, 890 cm⁻¹

なお、性状は白色針状晶が望ましい。

濃縮乾固により得られたもの及び再結晶の後、濾取したものを室温に放置したものの80℃3日間の比較安定性試験を行ったところ、本発明のNa塩の結晶(実施例9記載)はこれらに比べ優れた保存安定性を示した。(実施例15参照)

【0013】

<カリウム塩の場合>

⑦フリー体(D)→K塩(E)の工程

カリウムソースとして金属カリウム、カリウムメトキシド若しくはカリウムエトキシド等のカリウムアルコキシド、水酸化カリウム、炭酸カリウム等のカリウム炭酸塩又は有機カルボン酸カリウム塩を用い、フリー体 (D) が溶ける有機溶媒又は含水の有機溶媒中でカリウム塩化する。

ここで用いられる有機溶媒として引火性や毒性の観点からメタノール、エタノール又はアセトンと水の混合溶媒が好ましい。尚、水の含有度は1～5%の範囲が高収率をもたらす。

ここで得られた固形物は濾過性がよいので、通常の方法で濾取できる。

【0014】

⑧K塩 (E) →再結晶品 (F) の工程

⑦で得られたK塩の固形物 (E) を室温～60℃でメタノール等の脂肪族アルコールに溶解し、有機溶媒を加え結晶を析出させる。

用いられる有機溶媒として引火性や毒性の観点からメタノール、エタノールと酢酸エチルとの混合溶媒が好ましい。尚、混合比は酢酸エチルとアルコールの比が30対1から10対1の割合が高収率をもたらす。ここで得られた再結晶品 (F) は濾過性がよいので、通常の方法で濾取できる。

【0015】

⑨再結晶品 (F) →即時乾燥による結晶 (G) の取得

⑧で得られた再結晶品 (F) を窒素気流中濾取、即時乾燥することにより収率良く下記の物性値を有する高純度で結晶質の (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸カリウム塩 (G) が得られる。

DSC条件 (実施例15と同じ) : 177℃に減量を伴う発熱ピーク

赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法) における特性吸収帯

3270, 3080, 2950, 2870, 1680, 1625, 1560, 1460, 1380, 1300, 1240, 1110, 895 cm^{-1}

なお、性状は白色針状晶が望ましい。

本発明のK塩の結晶 (実施例11記載) は80℃3日間の安定性試験において

良好な保存安定性を有することが明らかになった。(実施例 15 参照)

【0016】

<カルシウム塩、リチウム塩の場合>

上記の④～⑨と同様な工程により収率良く高純度の結晶質の (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 カルシウム塩又はリチウム塩が得られる。

<方法 2>

①エステル体 (A) → Na 塩又は K 塩 (E)

<Na 塩 (E) の取得>

Na 塩 (E) は方法 1 の①に記載のエステル体 (A) に塩基性のナトリウム化合物 (炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなど) を作用させ、加水分解後、反応液を濃縮し、アセトン等の水と混和する有機溶媒を加え、結晶化させることにより得ることができる。尚、水の含有度は 1 ~ 5 % の範囲が高収率をもたらす。

<K 塩 (E) の取得>

同様に K 塩 (E) もエステル体 (A) に塩基性のカリウム化合物 (炭酸カリウム、水酸化カリウムなど) を作用させ、加水分解後、反応液を濃縮し、アセトン等の水と混和する有機溶媒を加え、結晶化させることにより得ることができる。尚、水の含有度は 1 ~ 5 % の範囲が高収率をもたらす。

②Na 塩又は K 塩 (E) → 再結晶品 (F) → 即時乾燥による結晶 (G) の取得

Na 塩 (E) → 再結晶品 (F) → 即時乾燥による Na 塩の結晶 (G) の取得の工程は上記方法 1 の⑤⑥と同様な方法を用いることができる。

K 塩 (E) → 再結晶品 (F) → 即時乾燥による K 塩の結晶 (G) の取得は上記方法 1 の⑧⑨と同様な方法を用いることができる。

【0017】

上述したように (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソプトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸の精製方法として、(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソプトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸と有機アミンとの塩を用いて精製する方法、または、(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソプトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のエステル体を塩基性のナトリウム又はカリウムの化合物で加水分解し、直接 (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソプトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のナトリウム塩またはカリウム塩に導く方法も、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによるエステル体の精製操作が必要なく、また簡便な操作で精製品を得ることができる工業的に有用な方法である。

また、本発明の結晶質の (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソプトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のナトリウム塩又はカリウム塩は長期保存に耐え、熱安定性に優れており医薬品の原料として有用である。

【0018】

かくして得られた結晶質の (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソプトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のナトリウム塩又はカリウム塩を用いて医薬品製剤を得ることができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。

【0019】

【実施例】

次に、実施例によって、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例 1

フリー体 (B) の製造

特許文献 1 記載の方法により合成した粗体の (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチルエステル (1 6 4 . 5 4 g) をエタノール (5 2 0 mL) に溶解し、氷冷下 (1 0 ℃以下で) 1 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 (5 2 2 mL) を滴下し、同温にて 1 . 5 時間攪拌した。減圧下エタノールを留去後、水 (3 4 0 mL) を加えセライトで不溶物を濾別し、酢酸エチル (3 0 0 mL) で 2 回洗浄した。水層に氷冷下、6 m o l / L 塩酸水溶液 (1 1 0 mL) を滴下し pH を 1 とし酢酸エチル (3 0 0 mL) で 2 回抽出した。酢酸エチル層を水 (3 0 0 mL) 及び飽和食塩水 (2 0 0 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去して (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (1 3 9 . 6 1 g ; 9 3 . 1 %) を橙色油状物として得た。NMR データは実施例 6 記載のものと一致した。

【 0 0 2 0 】

実施例 2

有機アミンとの塩 (C) の製造 - 1

(2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (1 3 9 . 6 1 g) を酢酸エチル (6 3 0 mL) に溶解し、氷冷下 (1 0 ℃以下で) シクロヘキシルアミン (4 8 . 1 9 g) と酢酸エチル (1 9 0 mL) の溶液を加え室温で一夜攪拌した。析出した結晶を濾取、酢酸エチルにて洗浄後風乾して (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のシクロヘキシルアミン塩 (1 6 5 . 2 2 g ; 8 8 . 0 %) を白色粉末として得た。本成績体 (1 . 0 g) をエタノール / 含水酢酸エチルより再結晶して燐ぺん状晶 (9 2 5 m g ; 9 2 . 5 %) を得た。

融点: 128~9℃

IR (KBr) cm^{-1} ; 3310, 2950, 2850, 1660, 1620, 1570, 1540, 1460, 1445, 1380, 1360, 1340, 1295, 1250, 1220, 1120, 945, 890.

NMR (CDCl₃) δ ;

0.9-1.0 (12H, m),
1.2-1.8 (9H, m),
1.8-1.9 (3H, m),
2.0-2.1 (2H, m),
2.9-3.1 (1H, m),
3.2-3.3 (2H, m),
3.26 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$),
3.39 (2H, d, $J=4\text{ Hz}$),
3.49 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$),
4.1-4.2 (1H, m),
6.46 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$),
7.7-8.5 (1H, broad s).

【0021】

実施例 3

有機アミンとの塩 (C) の製造-2

(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸 (6.59 g) をジエチルエーテル (67 mL) に溶解し、室温攪拌下ベンザチン (2.75 g) とジエチルエーテル (18 mL) の溶液を加えた。析出した油状物をエタノール (6 mL) を加え溶解し、更にジエチルエーテル (84 mL) を加え氷冷下一夜攪拌した。析出した結晶を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄後、減圧下室温で乾燥して (2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]

カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸のベンザチン塩 (7.43 g; 79.6%) を白色粉末として得た。本成績体 2 g をエタノールと水より再結晶し燐ペン状晶のベンザチン塩 (1.8 g; 90.0%) を得た。

融点; 63℃

IR (KBr) cm^{-1} ; 3400, 3260, 2950, 2850, 1650, 1450, 1380, 1295, 1240, 1110, 890, 740.

NMR (CDCl_3) δ ;

0.9-1.0 (12H, m),
1.3-1.5 (2H, m),
1.5-1.6 (1H, m),
1.8-1.9 (1H, m),
3.1-3.2 (4H, m),
3.9-4.0 (2H, m),
4.1-4.2 (1H, m),
6.36 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$),
7.39 (5H, s).

【0022】

実施例 4

有機アミンとの塩 (C) の製造-3

(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸 (1.31 g) をアセトン (6 mL) に溶解し、室温攪拌下メグルミン (0.85 g) と水 (1.5 mL) の溶液を加え、更にアセトン (14 mL) を加え室温で一夜攪拌した。析出した結晶を濾取、アセトンにて洗浄後、風乾、減圧下室温で乾燥して (2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸のメグルミン塩 (1.28 g; 61.0%) を白色板状結晶として得た。

融点; 96-8℃

IR (KBr) cm^{-1} ; 3300, 2950, 1660, 1620, 1590, 1460, 1390, 1305, 1250, 1100, 1080, 1030, 890.

NMR (D_2O) δ ;

0.7-0.9 (12H, m),

1.2-1.4 (2H, m),

1.5-1.6 (1H, m),

1.7-1.8 (1H, m),

2.69 (3H, s),

3.1-3.6 (15H, m),

3.7-3.8 (3H, m),

4.0-4.1 (2H, m).

【0023】

実施例 5

有機アミンとの塩 (C) の製造-4

(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (660mg) をエタノール (3mL) に溶解し、室温攪拌下 DL - リジン (336mg) と水 (1.0mL) の溶液を加えた。減圧濃縮後、エタノール (10mL) を加え室温で一夜攪拌した。析出した結晶を濾取、エタノールにて洗浄後、風乾、減圧下室温で乾燥して (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸の DL - リジン塩 (783mg ; 78.6%) を白色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} ; 2950, 1640, 1460, 1380, 1110, 890.

NMR (D_2O) δ ;

0.7-0.9 (12H, m),

1.2-1.9 (10H, m),

- 2. 93 (2H, t, $J = 7\text{ Hz}$),
- 3. 2-3. 5 (6H, m),
- 3. 66 (1H, t, $J = 6\text{ Hz}$),
- 4. 0-4. 1 (1H, m).

【0024】

実施例 6

フリー体 (D) の製造-1

(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のシクロヘキシルアミン塩 (165.22 g) を水 (400 mL) と酢酸エチル (400 mL) の混液に懸濁し氷冷下 (10℃以下で) 3 mol/L 塩酸水溶液 (140 mL) を滴下し pH を約 3 に調整した。酢酸エチル層を分取し、水層を酢酸エチル (200 mL) で抽出し前酢酸エチル層と合わせ、水 (200 mL) 及び飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去して (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (122.83 g; 99.9%) を微黄色油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ ;

- 0.9-1.0 (12H, m),
- 1.3-1.6 (3H, m),
- 1.8-1.9 (1H, m),
- 3.1-3.3 (2H, m),
- 3.43 (2H, d, $J = 4\text{ Hz}$),
- 3.47 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$),
- 3.71 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$),
- 4.1-4.2 (1H, m),
- 6.50 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$),
- 9.60 (1H, broad s).

【0025】

実施例 7

フリー体 (D) の製造 - 2

実施例 6 と同様にして、ベンザチン塩、メグルミン塩、DL-リジン塩などの有機アミン塩から (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸を微黄色油状物として得た。NMR データは実施例 6 記載のものと一致した。

【0026】

実施例 8

Na 塩 (E) の製造

(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (48.59 g) をアセトン (245 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム (8.51 g) と水 (32.9 mL) の溶液をゆっくりと加えた。析出した無機塩が溶けるまで室温から 50℃ で 3 時間攪拌した。同温でアセトン (200 mL) を滴下し、種結晶を加えそのまま 30 分間攪拌した。次いでアセトン (510 mL) を滴下後、同温にて 1 時間攪拌し、徐々に室温に戻しながら一夜攪拌した。析出した結晶を濾取、3% 水 - アセトン混液 (70 mL) で洗浄後、風乾して (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ナトリウム塩 (46.1 g; 87.9%) を白色固形物として得た。本固形物の NMR は実施例 9 のデータに一致した。

【0027】

実施例 9

再結晶品 (F) 及び即時乾燥による Na 結晶 (G) の製造

実施例 8 で得られた (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ナトリ

ウム塩 (25.18 g) にメタノール (85 mL) を加え 50℃ で溶液とし、同温にて酢酸エチル (100 mL) を滴下した。これに種結晶を加え同温にて 1 時間攪拌後、更に酢酸エチル (150 mL) を滴下した。次いで同温にて酢酸エチル (100 mL)、更に酢酸エチル (75 mL) を滴下後、同温にて 1 時間攪拌し、徐々に室温に戻しながら一夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、窒素気流中酢酸エチル/メタノール = 5/1 の混液 (40 mL, 25 mL, 25 mL) でそれぞれ洗浄した。結晶が生乾きの時点でそのまま 40℃ で一夜減圧乾燥して (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ナトリウム塩 (21.1 g; 83.9%) を白色針状晶として得た。

融点: 170 ~ 5℃ (分解)

IR (KBr) cm^{-1} ; 3255, 2950, 2860, 1670, 1630, 1550, 1460, 1435, 1395, 1365, 1310, 1260, 1110, 890.

NMR (D_2O) δ ;

0.7 - 0.9 (12 H, m),
1.2 - 1.4 (2 H, m),
1.5 - 1.6 (1 H, m),
1.7 - 1.8 (1 H, m),
3.1 - 3.3 (2 H, m),
3.3 - 3.5 (4 H, m),
4.0 - 4.1 (1 H, m).

【0028】

実施例 10

K 塩 (E) の製造

実施例 6 又は 7 で得られた (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (

4.83 g) をアセトン (23 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.11 g) と水 (4.5 mL) の溶液をゆっくりと加えた。析出した無機塩が溶けるまで室温で攪拌した。次いで 50℃ のバス中でアセトン (100 mL) を滴下し、種結晶を加えそのまま 30 分間攪拌した。次いでアセトン (94 mL) を滴下後、同温にて 1 時間攪拌し、徐々に室温に戻しながら一夜攪拌した。析出した結晶を濾取、2% 水-アセトン混液 (20 mL) で洗浄後、風乾して (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 カリウム塩 (4.28 g; 81.7%) を白色固形物として得た。本固形物の NMR は実施例 11 のデータに一致した。

【0029】

実施例 11

再結晶品 (F) 及び即時乾燥による K 結晶 (G) の製造

実施例 10 で得られた (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 カリウム塩 (500 mg) にメタノール (3.5 mL) を加え溶液とし、50℃ のバス中酢酸エチル (12 mL) を滴下した。これに種結晶を加え同温にて 1 時間攪拌後、更に酢酸エチル (23 mL) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌し、徐々に室温に戻しながら一夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、窒素気流中酢酸エチル/メタノール = 10/1 の混液 (10 mL) で洗浄した。結晶が生乾きの時点でそのまま 40℃ で一夜減圧乾燥して (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 カリウム塩 (445 mg; 89.0%) を白色針状晶として得た。

融点: 177℃ (分解)

IR (KBr) cm^{-1} ; 3270, 3080, 2950, 2870, 1680, 1625, 1560, 1460, 1380, 1300, 1240, 1110, 895.

NMR (D_2O) δ ;

0.8-0.9 (12H, m),

- 1. 2 - 1. 4 (2 H, m) ,
- 1. 5 - 1. 6 (1 H, m) ,
- 1. 7 - 1. 8 (1 H, m) ,
- 3. 2 - 3. 3 (2 H, m) ,
- 3. 3 - 3. 4 (4 H, m) ,
- 4. 0 - 4. 1 (1 H, m) .

【0 0 3 0】

実施例 1 2

Na 塩 (E) の製造 (方法 2)

特許文献 1 記載の方法と同様な方法 (酸クロリド法) で合成した粗体の (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチルエステル (1 5. 2 9 g) をエタノール (2 4 mL) に溶解し室温撹拌下、炭酸ナトリウム (2. 4 4 g) と水 (2 4 mL) の溶液を滴下し室温で 1 時間撹拌後、さらに 9 0 ~ 9 5 °C で 2 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水 (5 0 mL) を加え、酢酸エチル (5 0 mL) で 2 回洗浄後、減圧下水を留去した。得られた残渣にアセトン (4 0 0 mL) を滴下後、室温で一夜撹拌した。析出した結晶を濾取、3 % 水 - アセトン混液 (3 0 mL) 次いでアセトン (3 0 mL) で洗浄後、風乾して (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のナトリウム塩 (1 0. 5 5 g ; 7 0. 3 %) を白色固形物として得た。本固形物の NMR は実施例 9 のデータに一致した。

【0 0 3 1】

実施例 1 3

Na 塩 (E) の製造 (方法 2)

特許文献 1 記載の方法と同様な方法 (酸クロリド法) で合成した粗体の (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カル

バモイル] オキシラン-2-カルボン酸エチルエステル (7.82 g) をエタノール (24 mL) に溶解し氷冷撹拌下、1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液 (23.55 mL) を滴下し同温で 1.5 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水 (39 mL) を加え、酢酸エチル (39 mL) で 2 回洗浄後、減圧下水を留去した。得られた残渣にアセトン (157 mL) を滴下後、室温で一夜撹拌した。析出した結晶を濾取、3% 水-アセトン混液 (30 mL) 次いでアセトン (30 mL) で洗浄後、風乾して (2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸のナトリウム塩 (5.36 g; 69.9%) を白色固形物として得た。本固形物の NMR は実施例 9 のデータに一致した。

【0032】

実施例 14

フリー体 (D) の純度試験

実施例 6 及び 7 で得られたフリー体 (D) について、純度試験を行ったところ、フリー体 (D) は、下記に示す HPLC 条件ではエステル体 (A) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製後、加水分解して得られるフリー体やその金属塩で観察される分解物ピーク (9.8 分) は観察されなかった。

<HPLC 条件>

カラム; YMC-A302 (150 × 4.5 mm)

移動相; pH 3.0 の 0.1 mol/L リン酸二水素ナトリウム試液/アセトニトリル混液 (5:2)

流速; (2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸の保持時間が約 13 分になるように調整する。

検出器; UV (210 nm)

【0033】

実施例 15

安定性比較実験

＜試験方法＞

試料 (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチル
ブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のナトリウム塩又はカリウ
ム塩) 10mg を試験管に計り取り、遮光気密条件下 80℃ 恒温槽に 3 日間放置
後、HPLC にてその残存量を観察した。

＜HPLC 条件＞

実施例 14 記載の方法と同じ

＜DSC 示差走査熱量測定条件＞

試料 (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチル
ブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のナトリウム塩又はカリウ
ム塩) 及び α アルミナ (基準物質) 0.01g をそれぞれ試料容器に充填した後
、加熱速度 2℃/分で室温から約 200℃まで昇温する。

【0034】

＜結果＞

試験結果を表 1 に示す。

【表 1】

	DSC(℃)	80℃3日間 残存率(%)	備考
Na 塩 (従来法 ¹⁾)	157	13~77	アモルファス > 結晶 ³⁾
Na 塩 (再結晶・風乾 ²⁾)	160~170	38~77	アモルファス > 結晶 ³⁾
Na 塩 (実施例9)	170~175	95~98	針状晶
K 塩 (実施例11)	177	99.9	針状晶

1) 濃縮乾固

- 2) 再結晶・濾過後室温にて放置
- 3) アモルファス体の方が結晶質より多いと推察している。

表 1 から実施例 9 記載の Na 塩の結晶（即ち、再結晶後、窒素気流中濾取したものを即時乾燥したもの）は濃縮乾固により得られるもの（従来法）や再結晶後、風乾により得られたものに比べ、優れた保存安定性を有することが明らかになった。また同じく表 1 から実施例 11 記載の K 塩の結晶も優れた保存安定性を有することが明らかになった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

本発明の目的は (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸の精製並びに医薬品原料として使用できる保存安定性が向上したそのナトリウム塩の結晶型を提供すること。

【解決手段】

上記のカルボン酸とピペラジン、アダマンタンアミン類等から選ばれる有機アミンとの塩を上記カルボン酸の精製に使用すること並びに下記の物性を有する上記カルボン酸のナトリウム塩の結晶を医薬品原料として使用すること。

D S C : 1 7 0 ~ 1 7 5 ° C に減量を伴う発熱ピーク

赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法) における特性吸収帯 :

3 2 5 5 , 2 9 5 0 , 2 8 6 0 , 1 6 7 0 , 1 6 3 0 , 1 5 5 0 , 1 4 6 0 , 1 4 3 5 , 1 3 9 5 , 1 3 6 5 , 1 3 1 0 , 1 2 6 0 , 1 1 1 0 , 8 9 0 c m ⁻¹

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 2 1 1 0 3
受付番号	5 0 3 0 0 6 9 6 4 3 8
書類名	特許願
担当官	第二担当上席 0 0 9 1
作成日	平成 1 5 年 4 月 2 8 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成 15 年 4 月 25 日
-------	------------------

次頁無

特願 2 0 0 3 - 1 2 1 1 0 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 2 8 5 9 0]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区岩本町 2 丁目 2 番 3 号

氏 名

日本ケミファ株式会社